



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

### **Adesão à terapêutica nos doentes com esquizofrenia – uma revisão da literatura**

Nelson Descalço

---

**MAIO'17**

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

### **Adesão à terapêutica nos doentes com esquizofrenia – uma revisão da literatura**

Nelson Descalço

**Orientado por:**

Professor Doutor Pedro Afonso

---

**MAIO'17**

## **Resumo**

*Introdução:* Avaliar a adesão ao tratamento com agentes antipsicóticos em doentes com esquizofrenia é um desafio para qualquer médico psiquiatra, dada a subjetividade inerente ao tema e à presença de resultados divergentes na literatura. Apesar disso, a falta de adesão à terapêutica é prejudicial para o curso clínico da doença, resultando num risco aumentado de internamentos hospitalares e de aparecimento de agudizações da doença através de surtos psicóticos. O objetivo do presente estudo é rever a literatura corrente a cerca dos fatores que influenciam a adesão ao tratamento antipsicótico em doentes com esquizofrenia.

*Métodos:* Literatura entre 2006 e 2016 disponível integralmente no PubMed/MEDLINE, escrita em Inglês que avaliasse potenciais fatores de risco para a adesão ao tratamento em doentes adultos (com mais de 18 anos) com esquizofrenia.

*Resultados:* Foram incluídos trinta e nove estudos na revisão final. A média dos níveis de adesão ao tratamento foi de 32%. Idade jovem, abuso de substâncias, psicopatologia psicótica presente, ausência de *insight* sobre a doença e a necessidade de tratamento, atitudes negativas perante o tratamento, relação médico-doente de má qualidade ou a falta de apoio social e familiar são fatores de risco para a falta de adesão ao tratamento.

*Conclusões:* As intervenções direcionadas à adesão terapêutica devem ser individualizadas para cada doente, baseadas numa história clínica completa, para que todos os aspetos individuais que contribuam para esta variável possam ser convenientemente avaliados.

**Palavras-chave:** adesão à terapêutica, antipsicóticos, psicose, esquizofrenia

**O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.**

## ***Abstract***

***Background:*** Properly assessing nonadherence in patients with schizophrenia is challenging due to its subjectivity and confounding results between recent investigations. However, the prejudicial effects of nonadherence, such as illness exacerbation and rehospitalization are already well-known. This study aims to perform an updated comprehensive review of the literature about the factors influencing medication adherence in patients with schizophrenia under antipsychotic treatment.

***Methods:*** Literature found on PubMed/MEDLINE from 2006 to 2016, with full text available written in English that assessed risk factors for medication adherence in schizophrenia-spectrum disorders and psychosis comprising adults (above 18 years old).

***Results:*** A final sample of thirty-nine articles were included for qualitative review. Factors in study were considered to influence adherence if at least half of studies reported compatible correlations between variables. Mean nonadherence rate found was 32%. Young age, substance abuse, higher levels of positive symptoms, poor insight into illness and need for treatment and negative attitudes towards medication were found to correlate with nonadherence. Higher treatment satisfaction, good therapeutic alliance and good social and familiar support were found to correlate with adherence.

***Conclusions:*** Adherence interventions should be patient-tailored and based on complete clinical history check so specific contribute of each variable for nonadherent behavior is assessed.

***Keywords:*** adherence, antipsychotics, psychosis, schizophrenia, systematic review

# Índice

Resumo .....	3
Abstract.....	4
Índice .....	5
Agradecimentos .....	6
1. Introdução.....	7
1.1. Esquizofrenia – Generalidades .....	7
1.2. Adesão ao tratamento – Definição e medições .....	7
1.3. Adesão à terapêutica nos doentes com esquizofrenia .....	9
2. Objetivos .....	14
3. Materiais e Métodos .....	15
4. Resultados .....	16
4.1. Características dos estudos .....	16
4.2. Adesão à terapêutica – medições e instrumentos.....	16
4.3. Fatores que influenciam a adesão à terapêutica .....	16
4.3.1. Fatores relacionados com o paciente .....	16
4.3.2. Fatores relacionados com o tratamento farmacológico .....	18
4.3.3. Fatores relacionados com o ambiente.....	19
5. Discussão.....	20
6. Conclusões .....	26
7. Referências bibliográficas .....	28

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor Pedro Afonso da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, pelo o apoio e interesse em todas as fases, especialmente nos momentos decisivos para o rumo do trabalho.

À Professora Doutora Maria Luísa Figueira, da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, ao Doutor Sérgio Saraiva, do Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa e à Doutora Rita Barandas, do Centro Hospitalar Lisboa Norte, por terem contribuído para o planeamento deste trabalho.

À minha família, pelo exemplo de força e por me desculparem as ausências – esta vitória é nossa.

Aos meus amigos, por serem o meu hexágono preferido no mundo inteiro.

# 1. Introdução

## 1.1. Esquizofrenia – Generalidades

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica causadora de grande incapacidade e que se manifesta em indivíduos em idades jovens, mais precisamente no final da adolescência/início da vida adulta. O termo foi introduzido na prática clínica pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuer no início do século XX e etimologicamente deriva do grego *schizein* (“cisão”) e *phrenós* (“pensamento”). Ao longo dos anos, a definição de esquizofrenia tem sido fonte de amplos debates e atenção por parte dos psiquiatras. O manual da Associação Americana de Psiquiatria intitulado *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition* (APA, 2013)<sup>1</sup>, define esquizofrenia como uma síndrome heterogênea onde ocorrem sintomas positivos (como as alucinações, delírios e desorganização do discurso), sintomas negativos (como embotamento emocional, perda de conteúdo do pensamento e isolamento social) e défices cognitivos marcados na atenção, memória e funções executivas. Uma vez que não existem sintomas patognomónicos na esquizofrenia, para o diagnóstico da mesma é necessário que os sintomas descritos estejam presentes há pelo menos seis meses e que os mesmos sejam responsáveis por disfunção social e ocupacional, na ausência de outro diagnóstico plausível para o quadro clínico.

Apesar de ser pouco prevalente a nível mundial (aproximadamente 1%), a esquizofrenia foi considerada a décima causa de morbilidade pela Organização Mundial de Saúde em 1990<sup>2</sup>, por ser uma doença crónica com um impacto social marcado. A doença encontra-se descrita em várias culturas e sociedades, sendo o seu curso clínico muito variável. Distribui-se igualmente pelos dois géneros, apesar das primeiras manifestações da doença ocorrerem mais cedo no sexo feminino do que no sexo masculino.

## 1.2. Adesão ao tratamento – Definição e medições

A adesão a um tratamento é normalmente definida como o grau de concordância entre o comportamento de um doente e as orientações do médico ou outro profissional de saúde relativamente a um determinado tratamento<sup>3</sup>, sendo matematicamente expressa pela razão entre estas duas variáveis (ou seja, como a percentagem da medicação

efetivamente tomada)<sup>4,5</sup>. Perante esta definição, a adesão à terapêutica pode ser entendida como uma variável dicotômica – o paciente é aderente ou não aderente ao tratamento – apesar de não existir qualquer consenso sobre o que é considerado uma adesão adequada e/ou elevada<sup>3</sup>. Contudo, algumas limitações são notórias uma vez que não permite distinguir entre o comportamento (o doente efetivamente tomou a medicação?) e a atitude perante a terapêutica (o doente quer aderir ao tratamento?). Ao focar-se estritamente no cumprimento<sup>6</sup>, a definição apresentada não permite compreender a adesão ao tratamento como um conjunto de comportamentos dinâmicos e variáveis ao longo do tempo para o mesmo doente<sup>7</sup>.

De acordo com o Modelo de Crença em Saúde (do inglês *Health Belief Model*), a probabilidade de um doente aderir ou não a um determinado tratamento é o produto da comparação subjetiva dos riscos e benefícios da terapêutica de acordo com as expectativas e objetivos do doente para a mesma<sup>8</sup>. Esta avaliação subjetiva do doente depende de inúmeros fatores, nomeadamente da sua perceção sobre o seu estado de saúde (se sofre de uma condição grave, se a mesma afeta a sua vida diária e em que extensão), dos benefícios do tratamento, das limitações que o doente encontra à adesão (como por exemplo os efeitos adversos, a necessidade de cumprir um determinado horário estrito para a medicação ou até os custos que lhe estão associados) e de outros fatores externos<sup>9</sup>. Ao analisar todos os fatores que o doente valoriza no seu contexto, a probabilidade de aderir ao tratamento é maior se os benefícios/aspetos positivos suplantarem os riscos e os aspetos negativos.

Avaliar a adesão à terapêutica a um tratamento é um desafio presente no quotidiano de qualquer médico. Para o efeito, podem ser usados métodos diretos ou indiretos. No caso dos métodos diretos pode-se recorrer à contagem de comprimidos, à medição da concentração do fármaco (ou seus metabolitos) no sangue ou na urina, ou recorrendo a sistemas eletrónicos como o *Medication Event Monitoring System* (MEMS®) que contabilizam a hora e o número de vezes que determinado recipiente contendo os medicamentos foi aberto. Estes métodos são considerados as medidas mais fidedignas da adesão ao tratamento, apesar do seu uso estar limitado pelas variações farmacocinéticas e farmacodinâmicas individuais, pelo seu custo mais elevado (em comparação às medidas indiretas) e pelo seu carácter mais intrusivo<sup>3</sup>.



Por sua vez, as medições indiretas da adesão (também conhecidas como medições subjetivas) são as mais usadas na prática clínica dado serem relativamente fáceis de aplicar (questionando diretamente o paciente sobre a sua adesão, avaliando a resposta clínica ou até consultando registos escritos que os doentes tenham sido instruídos para fazer). Contudo, a validade destes métodos é questionável e o risco de sobrestimar a adesão é real e nunca deve ser negligenciado aquando da sua utilização<sup>10</sup>.

A falta de adesão à terapêutica é, infelizmente, um comportamento comum na prática clínica, sendo ainda motivo de preocupação e importância crescente a nível mundial. Em países desenvolvidos, revisões recentes observam percentagens de adesão à terapêutica próximas de 50% em doenças crónicas como a asma e a diabetes<sup>2</sup>. Nestas doenças, a cronicidade do tratamento, a necessidade de vigilância apertada e as alterações prementes no estilo de vida são obstáculos percecionados pela maioria dos pacientes. Para condições agudas, as taxas de adesão são tipicamente mais elevadas uma vez que a necessidade de tratamento é transitória e limitada no tempo<sup>3</sup>.

Nos doentes com patologia do foro psiquiátrico, os níveis de adesão aos tratamentos relatados são mais baixos comparativamente aos doentes com patologia física<sup>11</sup>. Porém, o potencial do tratamento ser benéfico nestes doentes é muito significativo e justifica que mais intervenções sejam planeadas para aumentar a adesão à terapêutica a longo prazo<sup>3</sup>. Em pacientes com depressão, cerca de metades deles suspenderam autonomamente o tratamento três meses após o seu início, sem consultarem um médico; em doentes com doença bipolar, o nível de adesão pode rondar apenas os 35%, principalmente naqueles com psicose ativa<sup>3,11</sup>.

### **1.3. Adesão à terapêutica nos doentes com esquizofrenia**

Nos doentes com esquizofrenia, os antipsicóticos são um dos alicerces essenciais no tratamento desta patologia<sup>12</sup>. Muitos fatores têm sido estudados pela sua possível associação a baixos níveis de adesão ao tratamento na esquizofrenia, relacionados não só com o paciente, mas também o próprio tratamento farmacológico e com o ambiente em que o doente está inserido. Uma vez que a presença de sintomas psicóticos e de défices cognitivos afetam não só a perceção do doente, mas também a sua capacidade de planear e agir, estas manifestações da doença tornam-se determinantes essenciais na

adesão à terapêutica de um doente com esquizofrenia<sup>8</sup>. De acordo com a literatura, os níveis de baixa adesão são semelhantes aos de outras doenças crónicas, com metade dos doentes sendo incluídos no grupo de baixa adesão ao tratamento<sup>9</sup>. Contudo, dada a cronicidade do tratamento, alguns estudos relatam taxas de baixa adesão entre 75% e 90% dentro de 1 a 2 anos após a última hospitalização motivada pela doença psiquiátrica<sup>13</sup>.

A ação dos antipsicóticos baseia-se na hipótese dopaminérgica da esquizofrenia, na qual é sugerido que os sintomas psicóticos da doença resultam da hiperatividade dos neurónios dopaminérgicos da via mesolímbica e que os sintomas negativos resultam da diminuição da função do mesmo neurotransmissor na via mesocortical<sup>14</sup>. Os antipsicóticos devem o seu efeito terapêutico (em particular na sintomatologia psicótica) ao antagonismo dos recetores dopaminérgicos tipo D2 e, classicamente, estes fármacos podem dividir-se em agentes típicos (ou de primeira geração) e em agentes atípicos (ou de segunda geração)<sup>15</sup>. Os antipsicóticos de primeira geração (como o haloperidol e a clorpromazina) caracterizam-se por serem antagonistas de alta afinidade para os recetores dopaminérgicos D2, responsáveis pelo bloqueio destes recetores em qualquer via e, por isso, muito eficazes no controlo dos sintomas psicóticos. Contudo, com o uso destes fármacos ocorre um bloqueio não desejado destes recetores na via nigrostriada, dando origem ao aparecimento de sintomas extrapiramidais agudos (tremor, rigidez, bradicinesia, distonia aguda e acatisia) e crónicos (como as discinesias tardias, irreversíveis). Ocorrem também outros efeitos adversos como o aumento de peso e a sedação excessiva (devido ao antagonismo de recetores da histamina); galactorreia, amenorreia e disfunção sexual (devido ao bloqueio dos recetores dopaminérgicos na via tubero-infundibular); e efeitos anticolinérgicos como a xerostomia, xeroftalmia, visão turva, obstipação e retenção urinária<sup>16</sup>. A ocorrência destes efeitos adversos, principalmente os extrapiramidais, são fonte de preocupação pelo alto risco de descontinuação do tratamento.

Os antipsicóticos de segunda geração (como, por exemplo, a clozapina, a risperidona ou a quetiapina) trouxeram algumas vantagens face ao perfil farmacodinâmico dos agentes típicos. Além do bloqueio dos recetores D2 na via mesolímbica, estes agentes atuam também antagonizando recetores serotoninérgicos responsáveis pela inibição da libertação da dopamina na via mesocortical<sup>17</sup>. O aumento da dopamina inerente ao bloqueio serotoninérgico resulta, por isso, numa atenuação dos

sintomas negativos inerentes à hipoatividade desta via neuronal<sup>18</sup>. Com esta nova classe de antipsicóticos, apesar de se observar uma redução da incidência dos efeitos extrapiramidais descritos com os agentes típicos (uma vez que o bloqueio dopaminérgico é mais dirigido à via mesolímbica), constataram-se outros efeitos secundários, tais como: o aumento de peso, a diabetes e a dislipidemia. Ora, estes efeitos secundários também influenciam negativamente a adesão terapêutica e são responsáveis por um aumento do risco cardiovascular dos doentes sob este tratamento<sup>17</sup>.

De modo a colmatar a falta de adesão ao tratamento, foram desenvolvidos os antipsicóticos de libertação retardada (ou libertação depô), administrados por injeção intramuscular a cada 2 a 6 semanas. Com estes agentes, o princípio ativo é libertado regularmente ao longo do tempo e os níveis séricos de agentes antipsicóticos são mais estáveis e dependem menos da adesão à terapêutica (isto é, da toma oral diária), permitindo assim uma maximização dos efeitos terapêuticos, sem aumento na ocorrência de efeitos adversos<sup>19</sup>. Para além disso, uma vez que a injeção é administrada por um profissional de saúde, permite a mais fácil identificação de doentes que descontinuem o tratamento.

As consequências da falta de adesão ao tratamento na esquizofrenia são múltiplas e a diversos níveis, tendo implicações na estabilização da doença, nomeadamente aumentando o risco de surtos psicóticos e de rehospitalizações, que por sua vez pioram o prognóstico da doença<sup>20,21</sup>. Para o doente, a falta de adesão pode resultar em ausência de resposta ou resposta parcial ao tratamento, sendo mais frequente a recorrência ou agravamento de sintomas e a necessidade de hospitalização para controlo da psicopatologia<sup>5</sup>. A relação entre a falta de adesão ao tratamento e o aumento do risco de hospitalização é consistentemente mencionada na literatura<sup>20</sup>, sendo a falta de adesão pouco tempo após o último internamento um forte preditor de rehospitalização precoce<sup>21</sup>.

A remissão dos sintomas revela-se um desafio clínico mais exigente a cada recaída, verificando-se *outcomes* funcionais e défices cognitivos cumulativamente piores ao longo da evolução clínica de um paciente que repetidamente não adere ao tratamento<sup>20,22</sup>. Desta forma, os custos associados ao tratamento da esquizofrenia aumentam significativamente em comparação aos doentes que cumprem o plano terapêutico, tanto pelo maior número de internamentos como pela maior duração dos

mesmos, necessária à estabilização do quadro clínico. Para além disso, a falta de adesão associa-se a menor qualidade de vida e a níveis mais altos de insatisfação do doente, bem como a mais comportamentos de risco (pelo consumo de álcool e estupefacientes) que podem ter um negativo impacto na sociedade<sup>23</sup>.

Para além dos aspetos mencionado anteriormente, torna-se claro que o prognóstico da esquizofrenia é prejudicado pelo incumprimento do plano terapêutico, pois para além de aumentar o risco de agudização da doença, pode ainda conduzir à presença crónica de sintomas psicóticos (sintomas psicóticos residuais)<sup>24</sup>. Por fim, o risco de suicídio aumenta quatro vezes em doentes que não aderem ao tratamento, sendo a morte por suicídio uma causa de morte prematura relevante em doentes com esquizofrenia<sup>5</sup>.

Uma vez que os antipsicóticos são a “arma terapêutica” por excelência na esquizofrenia, e tendo em conta que as consequências da falta de adesão podem ser nefastas, têm sido várias as estratégias utilizadas para aumentar a adesão dos doentes ao tratamento<sup>5</sup>. A presença de sintomas psicóticos e a ausência de *insight* sobre a sua condição são determinantes já conhecidas e referidas na adesão à terapêutica. De facto, é fácil compreender o quão problemático pode ser convencer um doente a aderir a um tratamento com efeitos adversos importantes (com impacto marcado no seu quotidiano e autoimagem) para tratar uma doença que o próprio não reconhece ter. Esta dificuldade repercute-se também na construção de uma relação médico-doente empática e de confiança, que é essencial para o sucesso terapêutico. Muitas vezes surge a necessidade de envolver a família no plano terapêutico e no processo de reabilitação, uma vez que a participação ativa da mesma (se disponível para colaborar) pode evitar recaídas clínicas<sup>17</sup>.

As intervenções psicoeducacionais (individuais, em grupo ou envolvendo a família) são muitas vezes utilizadas para informar e esclarecer relativamente à doença, ao tratamento e seus efeitos adversos, e são utilizadas como complemento a outras intervenções. Esta estratégia procura efetivamente aumentar o *insight* do doente face à sua condição, uma das principais barreiras à adesão referidas<sup>17</sup>. As intervenções cognitivo-comportamentais podem ser úteis para aumentar a motivação do próprio para aderir ao tratamento, uma vez que o objetivo desta intervenção é compreender a perspetiva do doente, procurando oportunidades para modificar comportamentos

negativos perante a doença e o tratamento. As técnicas de reforço positivo (recompensação financeira, lembretes por mensagem ou agendamentos frequentes com profissionais de saúde) também se revelam muito úteis a longo prazo pois permitem consolidar os ganhos do tratamento frequentemente, já que os problemas na adesão são normalmente recorrentes<sup>12</sup>.

A terapia ocupacional, ou seja, a participação do doente em atividades que lhe sejam significativas, é um recurso muito útil no processo de reabilitação psicossocial, que poderá ter um impacto positivo na adesão ao tratamento e que por isso deve, sempre que adequado, integrar o plano terapêutico individual<sup>17</sup>. Conjuguar todas as determinantes relevantes para um indivíduo no seu tratamento de forma a estruturar uma abordagem farmacológica, comportamental, familiar e social à doença para que o mesmo adira ao plano terapêutico é a chave para o sucesso na estabilização do doente.

## **2. Objetivos**

A adesão à terapêutica nos doentes com esquizofrenia é um elemento central e desafiante para o médico psiquiatra, que necessita de avaliar corretamente a sua extensão e de determinar quais são os fatores que influenciam a adesão ao tratamento naquele doente. O objetivo do presente trabalho é rever a literatura atual sobre os fatores que influenciam a adesão ao tratamento nos doentes com esquizofrenia que estão medicados com antipsicóticos.

### 3. Materiais e Métodos

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura em Inglês através de pesquisa no PubMed/MEDLINE entre 2006 e 2016 com recurso às seguintes palavras-chave: *adherence, nonadherence, compliance, noncompliance, schizophrenia, psychosis, antipsychotic, neuroleptic*.

Foram incluídos na revisão todos os artigos com o texto integralmente disponível em Inglês que fossem trabalhos originais com o propósito de avaliar o impacto de diferentes fatores de risco para a adesão ao tratamento na esquizofrenia em adultos (idade superior a 18 anos). Outros critérios de exclusão: estudos com uma amostra menor que 100 elementos; se caso clínico, apenas o *abstract* disponível, editoriais, trabalhos não publicados ou revisões de literatura.

Os artigos seleccionados foram avaliados de acordo com a sua importância e contributo para o objetivo, resultando numa amostra de 39 artigos para incluir na revisão. Informações sobre a população, desenho, instrumentos utilizados, resultados e conclusões relevantes foram resumidas e organizadas. As informações recolhidas encontram-se de seguida sistematizadas em (1) características dos estudos, (2) adesão à terapêutica – medições e instrumentos, e (3) Fatores que influenciam a adesão à terapêutica. Os fatores foram divididos em categorias de acordo com a literatura corrente<sup>9,10</sup> – (a) fatores relacionados com o doente, (b) fatores relacionados com o tratamento e (c) fatores relacionados com o ambiente.

## **4. Resultados**

### **4.1. Características dos estudos**

Os estudos incluídos são maioritariamente observacionais, com um *design* transversal ou de coorte prospetivo. A duração dos estudos variou amplamente, com um período de *follow-up* máximo de quatro anos. Apenas um estudo incluído tinha um design experimental (ensaio randomizado).

As populações tinham em média 272 elementos (intervalo: 100 – 6731) e a mediana foi de 182. Apenas 32 estudos reportaram informações relativamente à idade da população, e a média foi de 39,4 anos (intervalo: 25 – 54 anos). A média da percentagem de elementos do sexo masculino foi de 59% (intervalo: 33% - 91%), informação que foi reportada em 37 estudos.

### **4.2. Adesão à terapêutica – medições e instrumentos**

Observou-se uma grande heterogeneidade no que respeita aos instrumentos utilizados para avaliação a adesão ao tratamento. A maior parte dos estudos recorreu a métodos indiretos, através de escalas do tipo *Likert* aplicadas pelo clínico ou por um observador independente. A *Medication Adherence Rating Scale* (MARS) foi a escala mais usada, em 9 dos estudos. Alguns estudos utilizaram um método direto, nomeadamente através a medição da concentração sérica de antipsicóticos ou através de MEMS®.

A prevalência média de falta de adesão ao tratamento foi de 32% (intervalo entre 1,7% e 75%), valor que foi reportado apenas em 24 estudos. A definição de adesão ao tratamento e o seu limite variaram de estudo para tudo, não se observando qualquer consenso.

### **4.3. Fatores que influenciam a adesão à terapêutica**

#### **4.3.1. Fatores relacionados com o paciente**

Na maior parte dos casos, as características sociodemográficas (nomeadamente etnia, género e estado civil) do doente não parecem influenciar o seu nível de adesão ao



tratamento, uma vez que nenhuma associação é consistentemente relatada entre os estudos analisados. Contudo, pacientes mais jovens parecem estar em maior risco de não aderirem à terapêutica<sup>25-31</sup>. Por sua vez, o abuso de substâncias como álcool e estupefacientes está relacionado com a falta de adesão ao tratamento<sup>28,30,32-37</sup>. A presença de comportamentos aditivos (no início da doença ou no decorrer do curso clínico) parece ter um valor preditivo positivo para a falta de adesão, pelo que se correlacionam com um pior prognóstico<sup>28,30,33,36-38</sup>. A prevalência de dependências em doentes com esquizofrenia é particularmente alta, o que torna este fator muito relevante na avaliação da adesão ao tratamento.

A influência da psicopatologia é reconhecida e está bem documentada na literatura<sup>25-27,29,32,34-36,39-47</sup>. A presença e a gravidade dos sintomas psicóticos predizem fidedignamente a falta de adesão ao tratamento<sup>25-27,32,35,36,41,42,44,47,48</sup>. A persistência dos sintomas psicóticos pode também indicar falência do esquema terapêutico utilizado, e por isso deve ser cuidadosamente analisada. Alguns estudos sugerem também que o conteúdo dos pensamentos psicóticos pode influenciar a adesão ao tratamento, particularmente se o paciente exibir delírios de grandeza, persecutórios ou até delírio de envenenamento<sup>4</sup>. Para além disso, alguns estudos indicam que pacientes que aderem ao tratamento apresentam menos sintomas depressivos, contudo a evidência é ainda escassa e necessita de mais investigação<sup>26,27,43</sup>.

O *insight* do doente, isto é, a capacidade que o doente tem de reconhecer a sua doença mental e a necessidade que tem ou não de tratamento, pode revelar-se como um dos maiores obstáculos ao sucesso terapêutico. A ausência de *insight* é preditiva de baixa adesão ao tratamento, sendo consensual entre as demais investigações realizadas<sup>25,27,29,33,35,40,43,46,47,49-53</sup>. Pelo modelo de crença em saúde, esta relação é bastante intuitiva, uma vez que é fácil compreender que um doente incapaz de reconhecer que tem uma doença dificilmente reconhecerá que tem necessidade de se tratar. Para além disso, um doente que se oponha ao tratamento tem maior probabilidade de abandonar o plano comparativamente a um doente que concorde com a medicação e que reconheça o seu efeito. Neste domínio, a atitude de um doente perante o tratamento tem também um forte impacto na adesão terapêutica, e a literatura é consensual ao afirmar que atitudes negativas perante o mesmo, em qualquer fase do curso clínico da doença, se correlacionam com baixa adesão<sup>25,29,33,40,44,47,49,51,54</sup>. A ausência de *insight* e

as atitudes negativas perante o tratamento são um foco importante das estratégias psicoeducacionais que procuram promover uma maior adesão ao tratamento<sup>5</sup>.

A maior parte dos estudos não parece correlacionar o nível cognitivo do doente com o seu nível de adesão ao tratamento<sup>40,48,50,52,54</sup>. Contudo, limitações nas funções executivas e na memória verbal podem estar correlacionadas com má adesão ao plano terapêutico<sup>43,55</sup>. É possível que a memória verbal não influencie independentemente a adesão ao tratamento, mas que exerça o seu efeito contribuindo para a correlação notória entre a ausência de *insight* e a falta de adesão<sup>46</sup>. O nível de funcionamento do doente parece estar diretamente relacionado com a adesão ao tratamento, contudo a perceção subjetiva da qualidade de vida do doente não parece influenciar esta medida<sup>2,27,33,54</sup>.

O impacto do seguimento do paciente (doente em ambulatório *versus* em internamento) e da admissão compulsiva na unidade psiquiátrica necessitam de mais investigação<sup>39,56-58</sup>. Por outro lado, a gravidade da doença parece influenciar a adesão ao tratamento, contudo a idade de início da doença não apresenta relação com a adesão<sup>40,52,54,59,60</sup>. Os dados no que respeita à “duração da psicose não tratada” são contraditórios e não permitem retirar quaisquer conclusões<sup>33,54</sup>. A existência de antecedentes de comportamentos agressivos e de abusos e/ou maus tratos na infância parecem também correlacionar-se com níveis mais baixos de adesão ao tratamento, contudo poucos estudos procuraram investigar o impacto destas variáveis<sup>34,42,45</sup>. Apenas um estudo investigou o impacto das práticas religiosas na adesão tratamento, pelo que não é possível tirar conclusões nesta área<sup>32</sup>.

#### **4.3.2. Fatores relacionados com o tratamento farmacológico**

A classe e o regime de administração dos antipsicóticos parecem não influenciar a adesão ao plano terapêutico<sup>26,31,37,47,52,54</sup>. Contudo, quando alguma associação estatisticamente significativa é encontrada, a mesma tende a favorecer o uso de antipsicótico atípicos em comparação aos antipsicóticos de primeira geração e o uso de terapia combinada<sup>25,30,34</sup>. Dentro da mesma classe (nomeadamente entre os antipsicóticos de segunda geração), não têm sido encontradas diferenças relevantes na adesão ao tratamento para diferentes antipsicóticos<sup>25,27,30</sup>. A literatura incluída nesta

revisão não permite tirar conclusões relativamente ao impacto dos agentes de libertação prolongada na adesão ao tratamento, uma vez que poucos estudos se focaram nesta comparação, dando maior atenção às diferenças entre agentes típicos e atípicos<sup>26,30</sup>.

Quando avaliados globalmente, a relação dos efeitos secundários dos antipsicóticos com a adesão ao tratamento parece ser controversa, e as correlações, quando encontradas, não são consistentes entre si<sup>34,44,47,52,57,61</sup>. Alguns estudos sugerem que pacientes que aderem mais ao tratamento reportam mais frequentemente efeitos adversos<sup>27,40,48</sup>, enquanto outros verificam a relação oposta<sup>25,51,62</sup>.

A satisfação do doente com o tratamento foi abordada como uma variável independente em alguns estudos, realçando que uma maior satisfação e aceitação do tratamento se correlacionam com níveis mais altos de adesão ao tratamento<sup>26,59</sup>.

#### **4.3.3. Fatores relacionados com o ambiente**

A relação terapêutica médico-doente parece ser um elemento fundamental e consensual na otimização da adesão ao tratamento pelo doente, existindo alguma evidência que a qualidade desta relação seja preditiva do nível de adesão do doente<sup>40,42,47,53,60,63</sup>. É sugerido na literatura que tanto a perceção do médico como a do doente relativamente à qualidade da relação estabelecida afetam independentemente a adesão ao tratamento<sup>63</sup>. Em alguns casos, foi avaliado o impacto de componentes da relação médico-doente (como a confiança no médico ou a comunicação clara com entendimento comum, isto é, a capacidade de garantir que a informação veiculada é compreendida pelo doente) que foram responsáveis por efeitos diretos e indiretos (por modificação das atitudes perante o tratamento) na adesão terapêutica<sup>60,63</sup>.

O apoio familiar e social correlaciona-se com níveis mais altos de adesão ao tratamento; as atitudes da família perante o tratamento (se positivas) também podem trazer benefício à adesão terapêutica<sup>40</sup>. Existe evidências que doentes que aderem mais ao tratamento percecionam um maior envolvimento da família na sua recuperação<sup>39</sup>.

Outros fatores ambientais, como o estigma associado à doença mental e o racismo podem ser elementos relevantes na adesão terapêutica, mas foram avaliados num número reduzido de estudos<sup>64,65</sup>.

## 5. Discussão

A adesão ao tratamento com antipsicóticos é, como já referido, um elemento chave e essencial da reabilitação dos doentes com esquizofrenia, por prevenir a recorrência de sintomas e, daí, hospitalizações desnecessárias e economicamente dispendiosas<sup>20</sup>. Com o objetivo de obter uma lista dos fatores que mais comumente se relacionam com a terapêutica, foram incluídos 39 artigos para revisão.

Os níveis de adesão ao tratamento variaram amplamente entre os estudos aqui incluídos. Apesar da média da adesão ser de 32%, o intervalo variou entre 1,7% a 75%. Esta heterogeneidade pode ser justificada em parte pelas diferenças encontradas nos desenhos dos estudos, em particular nos métodos de avaliação da adesão. A maior parte dos estudos utilizou métodos indiretos (baseados na opinião do clínico ou por aplicação de uma escala de avaliação), contudo uma percentagem dos estudos utilizou métodos diretos (e, por conseguinte, mais rigorosos) como o MEMS®. O instrumento de avaliação mais utilizado foi a *Medication Adherence Rating Scale*, o que parece ser justificável por ser uma escala já amplamente validada, de fácil aplicação na prática clínica e sem custos associados<sup>66</sup>.

Os preditores mais fortes de falta de adesão ao tratamento relacionados com o paciente, estudados nesta revisão, foram os seguintes: a idade jovem, o abuso de substâncias concomitante, a presença ativa de sintomatologia psicótica, a ausência de *insight* e a presença de atitudes negativas perante o tratamento. Os antecedentes de comportamentos agressivos e de trauma e/ou abuso na infância foram alguns correlatos novos encontrados na revisão. Spidel et al<sup>45</sup> sugerem que doentes com os antecedentes referidos possam estar em maior risco de não aderirem ao tratamento por terem um nível de funcionamento social mais limitado. Este nível limitado pode ser o resultado não só do evitamento de situações sociais que podem ser estigmatizantes para o doente, mas também de uma maior dificuldade em confiar nos outros (nomeadamente em profissionais de saúde).

Outros fatores, como é o caso da “duração da psicose não tratada”, podem ser relevantes para a adesão ao tratamento, sendo necessário mais investigação nesta área. O mesmo acontece com as práticas religiosas, uma vez que o único estudo relativo ao tema aqui incluído para revisão observou que doentes para quem a religião desempenha um papel relevante nas suas vidas e que participam em práticas religiosas em grupo de

periodicidade mensal (como missas, grupos de oração e grupos de partilha) apresentavam taxas de adesão ao tratamento mais altas que eram estatisticamente significativas em comparação com os doentes com esquizofrenia que afirmavam não ter qualquer crença religiosa<sup>32</sup>. Perante tal observação, investigações futuras devem focar-se nesta área, para esclarecer a existência desta relação e o seu fundamento – será devida a uma eventual pressão de grupo exercida, ou deve-se à crença religiosa *per se*? Com base nesta investigação aprofundada, se tal fizer sentido, intervenções envolvendo o contexto religioso do doente poderão ser delineadas com o intuito de otimizar a adesão à terapêutica do doente.

Entre os fatores relacionados diretamente com o tratamento farmacológico, nenhum pareceu influenciar significativamente a adesão ao tratamento. Apesar de não terem sido observadas diferenças estatisticamente significativas na adesão ao tratamento entre as duas classes de antipsicóticos, a falta de concordância metodológica entre estudos neste ponto e a assimetria na dimensão da amostra sob agentes típicos e atípicos inviabilizam as conclusões neste tópico em particular. Para além disso, as publicações incluídas para revisão não permitem concluir acerca do impacto do advento da medicação de libertação prolongada no tratamento destes doentes na adesão ao tratamento, pelo que mais estudos devem ser realizados nesta área. Contudo, sabe-se que os decanoatos ajudam a estabilizar o doente, mesmo com a falha de uma toma oral, uma vez que níveis basais de antipsicóticos são mantidos<sup>67</sup>. Desta forma, é reduzido o número de recaídas clínicas e de rehospitalizações.

A impossibilidade de retirar conclusões no que respeita ao impacto dos efeitos adversos da medicação antipsicótica na adesão ao tratamento pode ser justificada por poucos estudos terem focado este tema, com pouca concordância metodológica entre eles (por exemplo, todos os estudos utilizaram escalas de medição de efeitos adversos diferentes). Esta heterogeneidade dificulta a validação e compromete qualquer generalização que possa ser feita, apesar de se saber que até 70% dos doentes sob antipsicóticos experienciam efeitos adversos, o que pode contribuir para a diminuição da adesão ao tratamento<sup>5,68</sup>. Em termos práticos, os efeitos adversos são uma ameaça iminente à alteração da perceção de risco *versus* benefício que o doente tem da medicação antipsicótica, modificando negativamente a sua atitude perante o tratamento. É também importante realçar que os motivos que podem levar à descontinuação do tratamento com cada classe são distintos: apesar dos agentes atípicos terem reduzido

substancialmente a ocorrência de efeitos extrapiramidais (que eram reconhecidos como uma causa importante para baixa adesão ao tratamento com antipsicóticos de primeira geração<sup>69</sup>), são muitas vezes responsáveis por um aumento de peso que pode prejudicar a autoimagem e, assim, levar à descontinuação do tratamento, principalmente em indivíduos jovens<sup>28</sup>. Para o médico psiquiatra, intervir para que um doente continue a cumprir a medicação antipsicótica mesmo com a ocorrência de efeitos adversos pode ser muito frustrante, pois atualmente não existem alternativas terapêuticas que possam ser oferecidas nestes casos. Os doentes beneficiariam do desenvolvimento de novos antipsicóticos, com menos efeitos adversos, para limitar o potencial impacto deste fator na adesão ao tratamento.

Vale a pena referir que, apesar da maior parte dos estudos apontar para uma diminuição da adesão ao tratamento com os efeitos adversos, alguns autores referem que a ocorrência de efeitos adversos sugere implicitamente o cumprimento do plano terapêutico. Se assim for, em alguns casos pode ocorrer a remissão dos sintomas e o ganho de crítica face à doença, o que poderá contribuir para que o doente se mantenha motivado a permanecer sob a terapêutica, mesmo com a ocorrência de efeitos adversos<sup>27,40,48</sup>.

Os fatores relacionados com o ambiente como a qualidade da relação médico-doente e o apoio social e familiar, quando presentes, contribuem para uma maior adesão ao tratamento. Nos estudos incluídos nesta revisão, a relação médico-doente foi avaliada globalmente, para a qual contribuem múltiplos fatores de origem emocional e cognitiva. A empatia, descrita como a capacidade de compreensão das experiências, sentimentos e expectativas individuais do paciente, costuma ser um dos fatores determinantes da qualidade da relação médico-doente<sup>70</sup>. Sendo uma qualidade pessoal, a empatia varia entre indivíduos e é fortemente influenciada por fatores sociais e educacionais. A empatia parece ter uma grande importância na adesão ao tratamento e tem sido ainda pouco estudada. Por exemplo, em doentes diabéticos, verificou-se uma associação positiva entre a empatia do médico, a adesão à terapêutica e o grau de satisfação do doente com o médico<sup>71</sup>. Por isso, há autores que advogam que a empatia deve ser ativamente ensinada e treinada no curso pré-graduado de medicina, uma vez a aquisição precoce destas competências terá repercussões diretas positivas no nível de empatia que os alunos demonstrarão enquanto profissionais de saúde<sup>72</sup>. Uma vez que a maioria da literatura nesta área foca principalmente condições físicas, permanece por

esclarecer se este impacto individual da empatia também é verificável na adesão ao tratamento de doenças psiquiátricas como a esquizofrenia, sendo um ponto de interesse para futuras investigações. Se tal relação se verificar, intervenções procurando melhorar a empatia dos médicos psiquiatras poderão contribuir de forma relevante para a melhoria da relação médico-doente e dos níveis de adesão ao tratamento.

Nesta revisão da literatura, o estigma associado à doença mental e ao tratamento com neurolépticos foi analisado num pequeno número de artigos. Contudo, o estigma (e a percepção que o doente tem do mesmo) poderá ser um determinante da adesão ao tratamento. O estigma afeta não só o próprio doente, mas também os seus familiares e amigos, que podem ter dificuldade em assumir a doença perante os outros, por medo ou vergonha<sup>73</sup>. Para o doente, o estigma pode ter consequências deletérias a longo prazo, resultando em baixa autoestima e isolamento social, que poderão influenciar negativamente a adesão ao tratamento e comprometer a sua recuperação<sup>74</sup>. Muitas vezes, o local de trabalho é um local onde o doente pode ser alvo de um ambiente estigmatizante por parte dos seus colegas, havendo indícios na literatura que doentes com um emprego tendem a esconder o seu tratamento dos pares e a tomá-lo apenas em privado, para reduzirem a sensação de estigma em relação à sua condição<sup>64</sup>. O doente pode também antecipar alguma discriminação dos seus pares pelas suas ações quando estava em fase aguda sem tratamento (uma vez que com a remissão dos sintomas psicóticos e a recuperação do *insight*, o doente pode ganhar consciência dos seus comportamentos bizarros em fase psicótica) o que pode contribuir ativamente para o isolamento social.

A *tabela 1* resume os potenciais fatores de risco para a falta de adesão terapêutica de acordo com a literatura revista.

<b>Fatores de risco para a falta de adesão ao tratamento</b>
Idade jovem
Abuso de substâncias comórbido
Sintomas psicóticos presentes
Ausência de <i>insight</i> sobre a doença e sobre a necessidade de tratamento
Atitudes negativas perante o tratamento e/ou baixo nível de satisfação com o mesmo
Relação médico-doente de má qualidade
Falta de apoio social e familiar

**Tabela 1** - Fatores de risco para a falta de adesão ao tratamento

Os resultados encontrados nesta revisão estão de acordo com o modelo de crença em saúde para a esquizofrenia, uma vez que o impacto dos fatores na adesão ao tratamento aqui demonstrados pode ser interpretado como uma alteração na percepção do “custo-benefício” do tratamento farmacológico<sup>8</sup>. Para além disso, a relação médico-doente e o apoio familiar e social podem ser interpretados como elementos motivacionais, isto é, que funcionam como *triggers* para o cumprimento da terapêutica.

Esta revisão reforça a importância de não negligenciar os problemas associados à adesão ao tratamento que, quando existem, devem ser abordados numa perspetiva holística com especial ênfase na experiência subjetiva do doente e nas dimensões do tratamento que ele valoriza. Com frequência as prioridades do clínico e do doente diferem<sup>8</sup>, sendo fundamental conciliar as preocupações e preferências do paciente para aumentar a probabilidade de adesão ao tratamento. A história clínica do doente deve ser colhida em detalhe, sem esquecer o histórico de abuso de substâncias, a presença de comportamentos agressivos e de traumas na infância, que podem contribuir para identificar doentes de risco. Avaliar o apoio familiar (bem como a percepção e importância que o mesmo tem para o doente) é também essencial e a família deve ser envolvida sempre que possível nas diferentes fases do tratamento.

Dado o número de variáveis associadas à adesão terapêutica, as intervenções realizadas com o intuito de a aumentar devem ser elaboradas individualmente para cada doente, com base em todos os dados recolhidos. Na maior parte dos casos, os doentes



podem beneficiar da integração das várias modalidades, como a psicoeducação para aumentar a literacia sobre a doença (muitas vezes envolvendo a família e outros doentes) e as intervenções cognitivo-comportamentais dirigida aos fatores de risco para a falta de adesão identificados em particular naquele doente. O tratamento das dependências comórbidas poderá também contribuir para aumentar a adesão à terapêutica. Tem sido dada uma importância crescente às técnicas de reforço positivo e mais investigação é necessária nesta área para esclarecer o seu verdadeiro impacto na adesão ao tratamento.

O presente estudo tem algumas limitações que devem ser mencionadas. Este trabalho corresponde a uma revisão narrativa e compreensiva da literatura, servindo para reforçar a importância da adesão à terapêutica nos doentes com esquizofrenia, já que a mesma tem um impacto direto e importante no prognóstico da doença. A literatura atual sobre os fatores que influenciam a adesão ao tratamento na esquizofrenia é controversa, resultado da falta de consenso para muitas definições e de coerência metodológica, o que culmina numa heterogeneidade de resultados que dificulta a sistematização de ideias e intervenções. Em primeiro lugar, podem não ter sido incluídos alguns artigos relevantes para o tema, já que apenas foram incluídas publicações disponíveis em Inglês no PubMed/MEDLINE. Em segundo lugar, a falta de consistência metodológica entre os diversos estudos incluídos para revisão (particularmente no que respeita à definição de adesão ao tratamento e aos instrumentos utilizados para sua avaliação) pode ser destacada com um problema, uma vez que dificulta a comparação de dados e a obtenção de conclusões. Para facilitar a comparação de resultados, assumiu-se um contributo equivalente entre todos os estudos<sup>9</sup>, o que também pode ser notado como uma limitação.

## 6. Conclusões

A adesão à terapêutica do doente é um elemento chave no tratamento de qualquer doença. A sua definição é alvo de debate, mas que pode ser genericamente apresentada como o grau de concordância entre o comportamento de um doente e as orientações do médico, ou outro profissional de saúde, relativamente a um determinado tratamento.

Na esquizofrenia, os agentes antipsicóticos são a base do tratamento desta patologia, e uma boa adesão à terapêutica é essencial para que possa ocorrer remissão da sintomatologia psicótica e recuperação de *insight* face à doença. A baixa adesão ao tratamento farmacológico afeta negativamente o prognóstico da doença, pois aumenta o risco de surtos psicóticos e de rehospitalizações. A cada recaída, a remissão sintomática pode tornar-se cada vez mais difícil, aumentando o risco de desenvolvimento de sintomas psicóticos residuais.

Nesta revisão, foram identificados como principais fatores de risco para a baixa adesão ao tratamento nestes doentes a idade jovem, o abuso de substâncias, a presença de sintomas psicóticos, a ausência de crítica face à doença e à necessidade de tratamento, as atitudes negativas perante o tratamento e/ou baixo nível de satisfação com o mesmo, a relação médico-doente de má qualidade e a falta de apoio social e familiar.

Cada doente deve ser avaliado de forma completa e individual relativamente aos possíveis fatores que podem contribuir para uma baixa adesão à terapêutica. A identificação destes fatores servirá de guia para o planeamento das intervenções dirigidas à modificação deste comportamento. Destacam-se as intervenções psicoeducativas, com o objetivo de aumentar a informação que o doente possui sobre a sua condição médica, que podem ser individuais, ou grupo (incluindo outros doentes ou a família do próprio). O envolvimento da família no processo de reabilitação é também de grande relevo para a adesão ao tratamento.

O impacto da empatia do médico na adesão ao tratamento ainda não está totalmente esclarecido, pelo que são necessárias futuras investigações sobre este importante tópico. A investigação nesta área poderá contribuir para o desenvolvimento de novas intervenções na formação médica, reforçando neste caso a capacidade do

clínico em estabelecer um nível elevado de empatia, motivando o doente para ter uma boa adesão terapêutica.

## 7. Referências bibliográficas

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* - *Fifth Edition.*; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053.
2. World Health Organization. *Defining Adherence.*; 2003. [www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/)?
3. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-497.
4. Fleischhacker WW, Oehl MA, Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(SUPPL. 16):10-13.
5. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. The expert consensus guideline series: Adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry.* 2009;70 Suppl 4:1-46-8. doi:<http://dx.doi.org/10.4088/JCP.7090su1cj>.
6. Weiden PJ. Redefining Medication Adherence in the Treatment of Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2016;39(2):199-216. doi:10.1016/j.psc.2016.01.004.
7. Day J, Bentall R, Roberts C, et al. Attitudes toward antipsychotic medication: The impact of clinical variables and relationships with health professionals. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(1):717-724. <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=208728>.
8. Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: Empirical and clinical findings. *Schizophr Bull.* 1997;23(4):637-651.
9. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(10):892-909. doi:<http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v63n1007>.
10. Sendt KV, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors

- influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res.* 2015;225(1):14-30. doi:10.1016/j.psychres.2014.11.002.
11. Cramer J, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv.* 1998;49:196-201.
  12. Zygmunt A, Ph D, Olfson M, Boyer C a, Mechanic D. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2002;159(7):1653-1664. doi:10.1176/appi.ajp.159.10.1653.
  13. Mullins CD, Obeidat NA, Cuffel BJ, Naradzay J, Loebel AD. Risk of discontinuation of atypical antipsychotic agents in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008;98(1-3):8-15. doi:10.1016/j.schres.2007.04.035.
  14. Howes OD, Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III — The Final Common Pathway. *Schizophr Bull.* 2009;35(3):549-562. doi:10.1093/schbul/sbp006.
  15. Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RSE, et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353(12):1209-1223.
  16. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Rang and Dale's Pharmacology - 7th Edition.*; 2012.
  17. Figueira ML, Sampaio D, Afonso P. *Manual de Psiquiatria Clínica.* (Lidel, ed.). Lisbon; 2014.
  18. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic - a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45.
  19. Bhanji NH, Chouinard G, Margolese HC. A review of compliance , depot intramuscular antipsychotics and the new long-acting injectable atypical antipsychotic risperidone in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004;14:87-92. doi:10.1016/S0924-977X(03)00109-3.
  20. Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granström O, De Hert M.

- Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013;3(4):200-218. doi:10.1177/2045125312474019.
21. Bodén R, Brandt L, Kieler H, Andersen M, Reutfors J. Early non-adherence to medication and other risk factors for rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2011;133(1-3):36-41. doi:10.1016/j.schres.2011.08.024.
  22. Rittsmannsberger H, Pachinger T, Keppelmuller P, Wancata J. Medication Adherence Among Psychotic Patients Before Admission to Inpatient Treatment. *Psychiatry Serv*. 2004;55(2).
  23. Puschner B, Born A, Giebler A, et al. Adherence to medication and quality of life in people with schizophrenia. Results of a European multicenter study. *J Nerv Ment Dis*. 2006;194(10):746-752 7p. doi:10.1097/01.nmd.0000243082.75008.e7.
  24. Byerly MJ, Nakonezny PA, Lescouflair E. Antipsychotic medication adherence in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2007;30(3):437-452. doi:10.1016/j.psc.2007.04.002.
  25. Bressington D, Mui J, Gray R. Factors associated with antipsychotic medication adherence in community-based patients with schizophrenia in Hong Kong: A cross sectional study. *Int J Ment Health Nurs*. 2013;22(1):35-46. doi:10.1111/j.1447-0349.2012.00830.x.
  26. Sweileh WM, Ihbesheh MS, Jarar IS, et al. Antipsychotic medication adherence and satisfaction among Palestinian people with schizophrenia. *Curr Clin Pharmacol*. 2012;7(1):49-55. doi:10.2174/157488412799218761.
  27. Kao YC, Liu YP. Compliance and schizophrenia: The predictive potential of insight into illness, symptoms, and side effects. *Compr Psychiatry*. 2010;51(6):557-565. doi:10.1016/j.comppsy.2010.03.007.
  28. Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010;176(2-3):109-113. doi:10.1016/j.psychres.2009.05.004.

29. Quach P Le, Mors O, Christensen TØ, et al. Predictors of poor adherence to medication among patients with first-episode schizophrenia-spectrum disorder. *Early Interv Psychiatry*. 2009;3(1):66-74. doi:10.1111/j.1751-7893.2008.00108.x.
30. Gianfrancesco FD, Rajagopalan K, Sajatovic M, Wang R hua. Treatment adherence among patients with schizophrenia treated with atypical and typical antipsychotics. *Psychiatry Res*. 2006;144(2-3):177-189. doi:10.1016/j.psychres.2006.02.006.
31. Hui CLM, Chen EYH, Kan CS, Yip KC, Law CW, Chiu CPY. Anti-psychotics adherence among out-patients with schizophrenia in Hong Kong. *Keio J Med*. 2006;55(1):9-14. doi:10.2302/kjm.55.9.
32. Borrás L, Mohr S, Brandt PY, Gilliéron C, Eytan A, Huguelet P. Religious beliefs in schizophrenia: Their relevance for adherence to treatment. *Schizophr Bull*. 2007;33(5):1238-1246. doi:10.1093/schbul/sbl070.
33. Hill M, Crumlish N, Whitty P, et al. Nonadherence to medication four years after a first episode of psychosis and associated risk factors. *Psychiatr Serv*. 2010;61(2):189-192. doi:10.1176/appi.ps.61.2.189.
34. Janssen B, Gaebel W, Haerter M, Komaharadi F, Lindel B, Weinmann S. Evaluation of factors influencing medication compliance in inpatient treatment of psychotic disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;187(2):229-236. doi:10.1007/s00213-006-0413-4.
35. Jónsdóttir H, Opjordsmoen S, Birkenaes AB, et al. Predictors of medication adherence in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;127(1):23-33. doi:10.1111/j.1600-0447.2012.01911.x.
36. Kamali M, Kelly BD, Clarke M, et al. A prospective evaluation of adherence to medication in first episode schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2006;21(1):29-33. doi:10.1016/j.eurpsy.2005.05.015.
37. Tunis SL, Faries DE, Stensland MD, Hay DP, Kinon BJ. An examination of factors affecting persistence with initial antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(1):97-104.

doi:10.1185/030079907X162665.

38. Roberts DL, Velligan DI. Medication adherence in schizophrenia. *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2012;8(1-2):11-15. doi:10.1016/j.ddstr.2011.10.001.
39. Adelufosi AO, Adebowale TO, Abayomi O, Mosanya JT. Medication adherence and quality of life among Nigerian outpatients with schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012;34(1):72-79. doi:10.1016/j.genhosppsych.2011.09.001.
40. Baloush-Kleinman V, Levine SZ, Roe D, Shnitt D, Weizman A, Poyurovsky M. Adherence to antipsychotic drug treatment in early-episode schizophrenia: A six-month naturalistic follow-up study. *Schizophr Res.* 2011;130(1-3):176-181. doi:10.1016/j.schres.2011.04.030.
41. Brain C, Sameby B, Allerby K, et al. Twelve months of electronic monitoring (MEMS®) in the Swedish COAST-study: A comparison of methods for the measurement of adherence in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(2):215-222. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.11.013.
42. Lecomte T, Spidel A, Leclerc C, MacEwan GW, Greaves C, Bentall RP. Predictors and profiles of treatment non-adherence and engagement in services problems in early psychosis. *Schizophr Res.* 2008;102(1-3):295-302. doi:10.1016/j.schres.2008.01.024.
43. Na E, Yim SJ, Lee JN, et al. Relationships among medication adherence, insight, and neurocognition in chronic schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;69(5):298-304. doi:10.1111/pcn.12272.
44. Puschner B, Born A, Giebler A, et al. Adherence to Medication and Quality of Life in People With Schizophrenia: Results of a European Multicenter Study. *J Nerv Ment Dis.* 2006;194(10):746-752. doi:http://dx.doi.org/10.1097/01.nmd.0000243082.75008.e7.
45. Spidel A, Greaves C, Yuille J, Lecomte T. A comparison of treatment adherence in individuals with a first episode of psychosis and inpatients with psychosis. *Int J Law Psychiatry.* 2015;39:90-98. doi:10.1016/j.ijlp.2015.01.026.
46. Staring ABP, van der Gaag M, Duivenvoorden HJ, Weiden PJ, Mulder CL. Why



- do patients with schizophrenia who have poor insight still take antipsychotics? Memory deficits as moderators between adherence belief and behavior. *J Psychiatr Pract.* 2011;17(5):320-329. doi:10.1097/01.pra.0000405362.95881.48.
47. Vassileva I, Milanova V, Asan T. Predictors of medication non-adherence in bulgarian outpatients with schizophrenia. *Community Ment Health J.* 2014;50(7):854-861. doi:10.1007/s10597-014-9697-8.
  48. Staring ABP, Mulder CL, Duivenvoorden HJ, De Haan L, Van der Gaag M. Fewer symptoms vs. more side-effects in schizophrenia? Opposing pathways between antipsychotic medication compliance and quality of life. *Schizophr Res.* 2009;113(1):27-33. doi:10.1016/j.schres.2009.05.022.
  49. Beck EM, Cavelti M, Kvrjic S, Kleim B, Vauth R. Are we addressing the “right stuff” to enhance adherence in schizophrenia? Understanding the role of insight and attitudes towards medication. *Schizophr Res.* 2011;132(1):42-49. doi:10.1016/j.schres.2011.07.019.
  50. Boyer L, Cermolacce M, Dassa D, et al. Neurocognition, insight and medication nonadherence in schizophrenia: A structural equation modeling approach. *PLoS One.* 2012;7(10). doi:10.1371/journal.pone.0047655.
  51. Eticha T, Teklu A, Ali D, Solomon G, Alemayehu A. Factors associated with medication adherence among patients with schizophrenia in Mekelle, Northern Ethiopia. *PLoS One.* 2015;10(3):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0120560.
  52. Klingberg S, Schneider S, Wittorf A, Buchkremer G, Wiedemann G. Collaboration in outpatient antipsychotic drug treatment: Analysis of potentially influencing factors. *Psychiatry Res.* 2008;161(2):225-234. doi:10.1016/j.psychres.2007.07.027.
  53. Novick D, Montgomery W, Treuer T, Aguado J, Kraemer S, Haro JM. Relationship of insight with medication adherence and the impact on outcomes in patients with schizophrenia and bipolar disorder: results from a 1-year European outpatient observational study. *BMC Psychiatry.* 2015;15:189. doi:10.1186/s12888-015-0560-4.
  54. Brain C, Allerby K, Sameby B, et al. Drug attitude and other predictors of

- medication adherence in schizophrenia: 12 months of electronic monitoring (MEMS®) in the Swedish COAST-study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(12):1754-1762. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.09.001.
55. El-Missiry A, Elbatrawy A, El Missiry M, Moneim DA, Ali R, Essawy H. Comparing cognitive functions in medication adherent and non-adherent patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2015;70:106-112. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.09.006.
  56. I. C, A.A. W, O. S. Does level of care, sex, age, or choice of drug influence adherence to treatment with antipsychotics? *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(5):415-420. doi:10.1097/JCP.0b013e3181b2fced.
  57. Tsai JK, Lin WK, Lung FW. Social interaction and drug attitude effectiveness in patients with schizophrenia. *Psychiatr Q.* 2011;82(4):343-351. doi:10.1007/s11126-011-9177-z.
  58. Jaeger S, Pfiffner C, Weiser P, et al. Long-term effects of involuntary hospitalization on medication adherence, treatment engagement and perception of coercion. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2013;48(11):1787-1796. doi:10.1007/s00127-013-0687-x.
  59. Gasquet I, Tcherny-Lessenot S, Lépine JP, Falissard B. Patient satisfaction with psychotropic drugs: sensitivity to change and relationship to clinical status, quality-of-life, compliance and effectiveness of treatment. Results from a nation-wide 6-month prospective study. *Eur Psychiatry.* 2006;21(8):531-538. doi:10.1016/j.eurpsy.2005.09.014.
  60. McCabe R, Healey PGT, Priebe S, et al. Shared understanding in psychiatrist-patient communication: Association with treatment adherence in schizophrenia. *Patient Educ Couns.* 2013;93(1):73-79. doi:10.1016/j.pec.2013.05.015.
  61. Shi L, Zhao Y, Fonseca V, Ascher-Svanum H, Chiang Y-J, Winstead D. Healthcare resource utilization, adherence and persistence with antipsychotic therapy among schizophrenia patients with vs. without pre-existing metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(10):2499-2506. doi:10.1185/03007995.2010.519278.

62. Jónsdóttir H, Friis S, Horne R, Pettersen KI, Reikvam Å, Andreassen OA. Beliefs about medications: Measurement and relationship to adherence in patients with severe mental disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119(1):78-84. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01279.x.
63. McCabe R, Bullenkamp J, Hansson L, et al. The therapeutic relationship and adherence to antipsychotic medication in schizophrenia. *PLoS One.* 2012;7(4). doi:10.1371/journal.pone.0036080.
64. Brain C, Sameby B, Allerby K, et al. Stigma, discrimination and medication adherence in schizophrenia: Results from the Swedish COAST study. *Psychiatry Res.* 2014;220(3):811-817. doi:10.1016/j.psychres.2014.10.016.
65. Chakraborty A, King M, Leavey G, McKenzie K. Perceived racism, medication adherence, and hospital admission in African-Caribbean patients with psychosis in the United Kingdom. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2011;46(9):915-923. doi:10.1007/s00127-010-0261-8.
66. Vanelli I, Chendo I, Gois C, Santos J, Levy P. Adaptação e validação da versão portuguesa da escala de adesão à terapêutica. *Acta Med Port.* 2011;24:2009-2012.
67. Buckley PF, Schooler NR, Goff DC, et al. Comparison of SGA Oral Medications and a Long-Acting Injectable SGA: The PROACTIVE Study. *Schizophr Bull.* 2015;41(2):449-459. doi:10.1093/schbul/sbu067.
68. McCann T V., Boardman G, Clark E, Lu S. Risk profiles for non-adherence to antipsychotic medications. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2008;15(8):622-629. doi:10.1111/j.1365-2850.2008.01277.x.
69. Sapra M, Weiden PJ, Schooler NR, Sunakawa-McMillan A, Uzenoff S, Burkholder P. Reasons for adherence and nonadherence: A pilot study comparing first-and multi-episode schizophrenia patients. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2014;7(4):199-206. doi:10.3371/CSRP.SAWE.020813.
70. Kane GC, Gotto JL, Mangione S, West S, Hojat M. Jefferson Scale of Patient's Perceptions of Physician Empathy: preliminary psychometric data. *Croat Med J.* 2007;48(1):81-86. doi:10.1177/00131640121971158.

71. Markham F, Hojat M, Louis DZ, Markham FW. Physicians' Empathy and Clinical Outcomes for Diabetic Patients. *Acad Med*. 2011;86(3):359-364. doi:10.1097/ACM.0b013e3182086fe1.
72. Batt-rawden SA, Chisolm MS, Anton B, Flickinger TE. Teaching empathy to medical students: an updated, systematic review. 2013;88(8):1171-1177. doi:10.1097/ACM.0b013e318299f3e3.
73. Thornicroft G, Brohan E, Rose D, Sartorius N, Leese M, Study I. Global pattern of experienced and anticipated discrimination against people with schizophrenia: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2009;373(9661):408-415. doi:10.1016/S0140-6736(08)61817-6.
74. Mestdagh A, Hansen B. Stigma in patients with schizophrenia receiving community mental health care: a review of qualitative studies. 2014:79-87. doi:10.1007/s00127-013-0729-4.